

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
УО «Витебский государственный медицинский университет»**

**В.П. Булавкин, В.К. Окулич, В.Ю. Земко**

**РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ  
В ХИРУРГИИ И РЕАНИМАЦИИ**

Витебск, 2019

УДК 616-089.5:615.33(072)

ББК 54.561-5я73

Б90

Рецензенты:

заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом  
ФПК и ПК УО «ВГМУ», д.м.н., проф. Конорев М. Р.;  
заведующий кафедрой клинической микробиологии УО «ВГМУ»,  
д.м.н., проф. Генералов И.И.

**Булавкин, В.П.**

**Рациональная антибактериальная терапия в хирургии и  
реанимации:**

Метод. реком./ В.П. Булавкин, В.К. Окулич, В.Ю. Земко. – Витебск:  
ВГМУ, 2019. – 63 с.

Методические рекомендации «Рациональная антибактериальная терапия в хирургии и реанимации» предназначены для слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров высших медицинских учебных заведений, врачей-хирургов, врачей-анестезиологов-реаниматологов. Излагаются современные рекомендации по тактике лечебного и профилактического применения антибактериальной терапии тяжелых инфекций, вызванных проблемными микроорганизмами, встречающимися в отделении реанимации и интенсивной терапии на основе анализа микробиологической структуры возбудителей и локальной эпидемиологической обстановки.

УДК 616-089.5:615.33(072)

ББК 54.561-5я73

© Булавкин В.П., Окулич В.К., Земко В.Ю., 2019  
©УО «Витебский государственный  
медицинский университет», 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ.....	5
ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.....	7
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТНЫХ ШТАММОВ В 21 ВЕКЕ.....	8
БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ.....	12
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЛРС ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ...17	
КОГДА НЕОБХОДИМО ПРИМЕНЯТЬ КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ?...18	
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ АЦИНЕТОБАКТЕРОМ И СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ.....	24
ОСЛОЖНЕННЫЕ АБДОМИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ.....	25
ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ У ТЯЖЕЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	28
АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ СПОСОБНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКУ.....	33
СЕПСИС 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ .....	35
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ.....	45
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	50
ЛИТЕРАТУРА.....	59

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. CAESAR - сеть по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы;
2. MRSA - метициллинорезистентный *S.aureus*;
3. MSSA – метициллинчувствительный *S.aureus*;
4. MDR – мультирезистентные патогены;
5. PDR – панрезистентные патогены;
6. VRE - ванкомицинорезистентные энтерококки;
7. XDR – экстремальнорезистентные патогены;
8. АЛС – антибактериальное лекарственное средство;
9. АБ – антибиотик;
10. АБТ – антибактериальная терапия;
11. БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра действия;
12. БЛШС - бета-лактамазы широкого спектра действия;
13. БП – биопленка;
14. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
15. ВДП – верхние дыхательные пути;
16. ВАП- вентиляционно-ассоциированная пневмония;
17. ЗПТ – заместительная почечная терапия;
18. ИВЛ - искусственная вентиляция легких;
19. КРС – карбапенемазы;
20. МБК - минимальная бактерицидная концентрация;
21. МПК - минимальная подавляющая концентрация;
22. НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких;
23. НМБ - нервно-мышечный блокатор;
24. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
25. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;
26. ПЦР – полимеразная цепная реакция;
27. ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;
28. ПКТ – прокальцитонин;
29. СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
30. ССВО - синдром системного воспалительного ответа;
31. СПОН – синдром полиорганной недостаточности;
32. ЦВК – центральный венозный катетер;

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

### Бета-лактамазы

Бактериальные ферменты, способные инактивировать бета-лактамные антибиотики. По локализации кодирующих их генов в микробной клетке подразделяются на хромосомные и плазмидные. По субстратной специфичности выделяют пенициллиназы, разрушающие пенициллины; цефалоспорины, разрушающие цефалоспорины; бета-лактамазы широкого спектра действия и бета-лактамазы расширенного спектра действия.

### Бета-лактамазы широкого спектра действия (БЛШС)

Бактериальные ферменты, вырабатываемые в основном представителями семейства *Enterobacteriaceae* и некоторыми неферментирующими бактериями, способные инактивировать пенициллины, включая аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, пиперациллин и др.), цефалоспорины I и отчасти II (цефаклор) поколений.

### Бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)

Бактериальные ферменты, вырабатываемые микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (в основном *K. pneumoniae*, *E. coli*, реже другими энтеробактериями), способные инактивировать бета-лактамные антибиотики различных классов, включая пенициллины и цефалоспорины I-IV поколений, кроме цефамицинов (цефокситин, цефотетан) и карбапенемов.

### Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE)

Штаммы *Enterococcus* spp., имеющие значения МПК ванкомицина 8-16 мг/л считаются умеренно-резистентными, 32 мг/л - резистентными к ванкомицину.

### **Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)**

Наименьшая концентрация антибиотика, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени, бактерицидные в отношении популяции микроорганизмов в целом. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

### **Минимальная подавляющая концентрация (МПК)**

Наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

#### **МПК<sub>50</sub>**

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50% исследованной популяции микроорганизмов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

#### **МПК<sub>90</sub>**

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованной популяции микроорганизмов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

### **Метициллинорезистентный *S.aureus* (MRSA)**

Штаммы *S.aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину). Истинные MRSA содержат ген резистентности *mecA*. MRSA нечувствительны ко всем бета-лактамным антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспорином I-IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкосамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют "множественно-резистентные стафилококки".

### **Система градации доказательности (GRADE)**

По этой системе сила рекомендации обозначается цифрами «1» (сильная рекомендация, означает «мы рекомендуем») и «2» (слабая рекомендация, означает «мы полагаем (советуем)», следует рассмотреть возможность использования в конкретной ситуации). Уровень доказательств обозначается литерами:

- «А» – высокий уровень – устанавливают по результатам рандомизированных контролируемых исследований;

- «В» – умеренный уровень – по результатам групповых исследований;

- «С» – низкий уровень – по результатам нерандомизированных, с параллельными или ретроспективными группами исследований методом «случай – контроль», исследований чувствительности и специфичности диагностических тестов, описательных исследований;

- «D» – очень низкий уровень – по результатам единичных исследований отдельных авторов, описания серии случаев или заболеваний.

Ряд аргументов и рекомендаций не классифицировались: в тексте они обозначены как «UG» (англ. ungraduate level).

### **ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

При разработке антибактериальной терапии в составе комплексного лечения пациентов необходимо руководствоваться следующими принципами:

#### **1. Клинический принцип:**

выбор антибиотика, а также длительность его приема определяются течением, тяжестью, формой, стадией заболевания, состояния органов и систем органов пациента.

#### **2. Микробиологический принцип:**

к терапии антибактериальными лекарственными средствами прибегать строго по показаниям. До ее проведения необходимо:

- взять биологический материал от пациента;
- выделить чистую культуру микроорганизма и идентифицировать возбудителя;

- оценить чувствительность данной культуры микроорганизма к антимикробному лекарственному средству.

**3. Фармакологический принцип** с обязательным учетом фармакокинетики лекарственного средства:

- антибиотик должен быть активен против соответствующего предполагаемого или установленного возбудителя;

- необходимо выбрать лекарственное средство таким образом, чтобы его активные формы достигли очаг инфекционного процесса в концентрациях, превышающих минимально ингибирующую, учитывая вероятную внутриклеточную локализацию патогена;

- правильно подобрать дозу лекарственного средства, соблюсти интервал между введениями;

- назначаемое лекарственное средство должно иметь минимальное количество побочных эффектов.

**4. Эпидемиологический принцип:**

необходимо учитывать локальную эпидемическую обстановку, с учетом антибиотикорезистентности циркулирующих нозокомиальных штаммов. При широком неконтролируемом использовании антибиотиков наблюдается распространение резистентности к ним в стационарах, что приводит к формированию нозокомиальных штаммов, представляющих эпидемиологическую опасность.

**5. Фармацевтический принцип:**

Учитывают доступность лекарственного средства в аптечной сети, срок годности, условия его хранения.

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ В 21 ВЕКЕ**

Устойчивость к антибиотикам – широко распространенное явление в Европейском регионе. В частности, устойчивые бактерии распространяются в больницах и других медицинских учреждениях, подвергая пациентов риску заражения неизлечимыми заболеваниями. Такая вызывающая тревогу ситуация была представлена во втором докладе сети по эпиднадзору за



устойчивостью к антибактериальным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы (CAESAR), опубликованном ВОЗ в рамках мероприятий, приуроченных к Всемирной неделе правильного использования антибиотиков в 2016 г [1].

Данные из большинства стран Европы говорят о следующем:

- В клинических учреждениях ряда стран наблюдается множественная лекарственная устойчивость, проявляющаяся в виде высоких показателей устойчивости к карбапенемам у бактерий *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и высокой доли бактерий *Acinetobacter spp.*, обладающих множественной устойчивостью. Хотя определение точных масштабов устойчивости во многих странах по-прежнему остается сложной задачей, имеются убедительные данные, которые должны служить руководством к действиям по повышению эффективности стратегического управления в сфере использования антибиотиков и по совершенствованию мер профилактики инфекций и инфекционного контроля в условиях медицинских учреждений.

- Высокая степень устойчивости, которая часто наблюдается в странах, расположенных в южной и восточной частях Европейского союза, также обнаруживается в странах – участниках сети CAESAR, расположенных в восточной части Европейского региона. Высокие показатели устойчивости к антибиотикам последнего ряда в странах, участвующих в работе сети CAESAR, вызывают особую обеспокоенность, поскольку такая ситуация затрудняет предоставление правильного лечения инфицированных пациентов [2,3].

Наиболее серьезные жизнеугрожающие инфекции вызываются группой резистентных микроорганизмов, обозначенных Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) как ESKAPE-патогены. Аббревиатура “ESKAPE” объединяет названия патогенов, обладающих повышенной устойчивостью к большинству антибиотиков и вызывающих большинство госпитальных инфекций по всему миру [4]. К ним относятся *VR Enterococcus faecium*, *MRSA*, *KPC Klebsiella pneumoniae*, *MDR Acinetobacter baumannii*, *MDR Pseudomonas aeruginosa* [5].

Сложившаяся ситуация усугубляется тем, что за последние 20 лет количество антибактериальных средств системного применения, получивших одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), уменьшилось на 75%. Открытие же новых классов антибиотиков требует больших материальных и временных затрат [6].

Неэффективность проводимого лечения инфекционного процесса вероятно можно объяснить наличием у микроорганизмов механизмов защиты от внешних повреждающих факторов. В последнее время отмечен рост резистентных изолятов. Различают как природную, так и приобретенную антимикробную устойчивость микроорганизмов [7, 8]. Для природной устойчивости характерно отсутствие у микроорганизмов точки приложения для действия антимикробного лекарственного средства либо ее недоступность. В то время как для приобретенной характерно возникновение устойчивости на фоне воздействия антимикробных лекарственных средств в низких концентрациях на патоген [9, 10, 11].

В настоящее время большинство микробиологов признало существование микроорганизмов в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ – биопленок как в естественных, так и искусственно созданных окружающих средах. Биопленка (БП), являясь микробным сообществом, характеризуется прикрепленными к поверхности и друг к другу, заключенными в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ клетками, что демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфичных генов. Установлено, что резистентность возбудителей в составе биопленки возрастает во много раз по сравнению с планктонными микроорганизмами, что требует дальнейшего детального изучения [12].

Бактерии в планктонной форме в течение нескольких часов формируют прочные микроколонии, начиная вырабатывать внеклеточные полисахариды. Благодаря этому они приобретают устойчивость к действию биоцидов таких, как антибиотики, антисептики и дезинфектанты. [12].

На сегодняшний день образование биоплёнок госпитальными изолятами бактерий имеет определенную угрозу для лечебных учреждений. Ищут новые подходы для идентификации и исследования биопленок, системной воспалительной реакции иммунного ответа на инфекции, связанные с биоплёнками, меняется тактика антибиотикотерапии, а также ведется поиск других методов разрушения биоплёнок [13].

Биология антибиотикорезистентности:

- формирование устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам (АЛС) – естественное свойство микроорганизмов, выработанное в процессе эволюции;
- полное предотвращение и элиминация устойчивости невозможны;
- устойчивость развивается ко всем АЛС.

Группа экспертов из Европы и Америки создали стандартизированную терминологию для описания резистентности, разделив патогены на мультирезистентные (MDR), экстремальнорезистентные (XDR) и панрезистентные (PDR) [14].

Таблица 1 – Классификация микроорганизмов по степени резистентности

Патоген	Мультирезистентные (MDR)	Экстремальнорезистентные (XDR)	Панрезистентные (PDR)
<i>S. aureus</i>	Изолят резистентен хотя бы к 1 агенту из 3 или более классов антибиотиков	Изолят резистентен хотя бы к 1 агенту ко всем, кроме 2-ух и менее классов антибиотиков	Изолят резистентен ко всем агентам всех классов антибиотиков
<i>Enterococcus spp.</i>			
<i>Enterobacteriaceae</i>			
<i>P. aeruginosa</i>			
<i>Acinetobacter spp.</i>			

Полирезистентные фенотипы *K. pneumoniae* проявляют резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам. Высокорезистентные - к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам, карбапенемам и аминогликозидам. Мультирезистентные - ко всем классам антибиотиков.

В 2008 году в организациях здравоохранения Республики Беларусь впервые выделены карбапенемазопродуцирующие штаммы *P. aeruginosa* на протяжении последующих лет отмечено

распространение данной клональной группы во многих организациях здравоохранения республики и практически на всей территории Российской Федерации [15,16]. Наблюдаемое с середины 2000-х годов распространение в Беларуси XDR штаммов *Acinetobacter spp.* приняло характер аллодемии. Резко возросло количество изолятов *K. pneumoniae* – с 8,18% в 2015 г. до 13,2% в 2016 г. и 22,87% в 2017 г. и несколько меньше *A. baumannii* – с 20,18% в 2015 г. до 22,86% в 2016 г. и 23,09% в 2017 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии ВОКБ [17]. Важными детерминантами антибиотикорезистентности *A. baumannii* являются ОХА-карбапенемазы, продукция которых ассоциирована с устойчивостью к антибиотикам различных групп – цефалоспорином, фторхинолоном, аминогликозидам [18]. В 2013-2014 гг. у XDR штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в трех регионах республики, выявлено наличие метало-бета-лактамазы NDM-1 [19]. При изучении антибиотикочувствительности 687 изолятов *K. pneumoniae* на протяжении 2015-2017 гг. отмечено увеличение карбапенемрезистентности с 11,7% в 2015 году до 78,7% в 2017 году [17]. Использование комбинаций антибиотиков является перспективным направлением антибактериальной терапии инфекций, вызванных XDR микроорганизмами.

### **БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

В настоящее время распространенные повсеместно бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) впервые были обнаружены в Англии, Франции и Германии в 1980-х гг. Термин «бета-лактамазы расширенного спектра» (от англ. extended-spectrum  $\beta$ -lactamases) включает в себя бактериальные ферменты, отличающиеся способностью расщеплять оксимино бета-лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспорином и проявляют чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму).

Продукция различного типа ферментов стала распространенным механизмом резистентности энтеробактерий к

бета-лактамым антибиотикам. Однако эффективность выявления антибиотикоустойчивости, ассоциированной с продукцией ферментов остается крайне низкой с помощью традиционных методов оценки чувствительности. Поэтому рекомендуют применять специальные фенотипические методы выявления БЛРС. Большинство БЛРС являются производными широко распространенных плазмидно кодируемых пенициллиназ TEM-1, TEM-2 и SHV-1 и отличаются от них единичными аминокислотными заменами, расширяющими спектр ферментативной активности. Характерную для БЛРС активность могут проявлять и некоторые другие плазмидные бета-лактамазы, например ферменты CTX-M и OXA-типа, а также видоспецифические хромосомные бета-лактамазы *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* и *Citrobacter diversus*. Некоторые карбапенемазы распространены среди *K. pneumoniae* и других энтеробактерий – KPC (*Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза), OXA-48 (оксациллиназа-48), VIM (Верона интегрон-кодированная металло-бета-лактамаза), IMP (имипенемаза), NDM (Нью-Дели металло-бета-лактамаза). Наличие карбапенемаз у *K. pneumoniae* определяет устойчивость также к не  $\beta$ -лактамым антибактериальным лекарственным средствам. Наличие карбапенемаз у энтеробактерий приводит к неадекватной стартовой антибактериальной терапии, которая повышает риск летального исхода, удлиняет сроки госпитализации пациентов, несет существенные экономические потери [15].

БЛРС выявляются у *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* чаще всего. В различных странах встречаемость БЛРС у *K. pneumoniae* колеблется от 7 до 75%, при этом составляет в ОРИТ более 50%, вне ОРИТ 20-50%, а в отдельных стационарах России достигает 90% [16]. Режимы антибактериальной терапии, используемые при лечении вирусно-бактериальных пневмоний в соответствии с клиническим протоколом «Ранняя диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелыми пневмониями вирусно-бактериальной этиологии» (Постановление № 83 от 3.07.2016), а также приказом «О мерах по снижению антибактериальной резистентности

микроорганизмов» (№1301 от 29.12.2015г) требуют пересмотра в связи с распространением экстремальнорезистентных штаммов, в том числе и в Республике Беларусь (см таблицу ниже) [20,21].

Таблица 2. – Режимы антибактериальной терапии, используемые при лечении вирусно-бактериальных пневмоний, осложненных развитием острого респираторного дистресс-синдрома

Клиническая ситуация	Лекарственные средства
Пневмония, развившаяся до 5 суток от момента госпитализации, средней тяжести	Амоксициллин/клавулановая кислота или цефтриаксон, или цефотаксим при недостаточной эффективности (через 36-48 часов) в комбинации с макролидами (кларитромицин, азитромицин), или респираторные фторхинолоны
Пневмония, развившаяся до 5 суток от момента госпитализации, тяжелое течение	Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем) или респираторные фторхинолоны
Пневмония, развившаяся спустя 5 суток от момента госпитализации, в том числе, у пациентов на искусственной вентиляции легких	Цефтазидим или цефепим или пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам или карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в комбинации с респираторными фторхинолонами (левофлоксацин). При наличии высокой частоты встречаемости инфекций, вызванных метициллин-резистентными <i>S. aureus</i> (MRSA) – вместо респираторных фторхинолонов или макролидов – линезолид или гликопептиды (тейкопланин, ванкомицин)

Клинически не эффективны все цефалоспорины даже при чувствительности *in vitro*. При устойчивости энтеробактерий хотя бы к одному из цефалоспоринов 3 поколения, необходимо считать вероятной продукцию БЛРС и трактовать как устойчивость ко всем цефалоспорином.

Факторы риска выделения продуцирующих БЛРС энтеробактерий в течение 48 часов в стационаре:

- предыдущая госпитализация;
- перевод из другого стационара;
- индекс коморбидности Charlson > 4;
- предыдущая терапия бета-лактамами антибиотиками и/или фторхинолонами;

- катетеризация мочевого пузыря в анамнезе;
- возраст >70 лет [21].

Таблица 3. - Бета-лактамазы грамотрицательных бактерий. Патогены, тип инфекции, распределение и бета-лактамазная резистентность

Патоген	Тип инфекции	Класс А		Класс В	Класс С	Класс D
		ESBL <sub>s</sub>	KPC <sub>s</sub>	MBL <sub>s</sub>	AmpC	OXA
		TEM, SHV, CTX-M	KPC	IMP, VIM, NDM	CMY, FOX, ACT, MOX, ACC, DHA	OXA-48, OXA-181
<i>E. coli</i>		+	+	+	+	+
<i>Klebsiella spp., k. pneumoniae</i>		+	+	+	+	+
<i>Enterobacter spp.</i>		+	+	+	+	+
Эндемичные области		повсеместно	США, Греция, Китай, Израиль, Италия	Греция, Япония, Тайвань, Индия, Балканский полуостров	Повсеместно	Турция, Марокко
<i>P. aeruginosa</i>		+	+	+	+	+
бета-лактамы, к которым резистентность приобрели		Пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, ингибиторы бета-лактамаз	Все бета-лактамы, кроме монобактамы	бета-лактамы, кроме монобактамы	Пенициллины, цефалоспорины; вторичная резистентность монобактамы, карбапенемы	Пенициллины, карбапенемы и другие бета-лактамы, антибиотики

Таблица – 4. Стратификация пациентов по риску наличия резистентной флоры

1-ый тип пациентов	2-ой тип пациентов	3-ий тип пациентов	4-ый тип пациентов
Нет риска	Риск устойчивых Гр(-)	Риск устойчивых Гр(-)	Риск

устойчивых Гр(-) возбудителей	) возбудителей: БЛРС-продуценты без риска наличия <i>MRSA</i> или <i>Pseudomonas/Acinetobacter</i>	возбудителей: БЛРС-продуценты <i>Pseudomonas/Acinetobacter</i> или <i>MRSA</i>	инвазивного кандидоза
Нет факторов риска полирезистентных возбудителей	Факторы риска БЛРС, <i>MRSA</i>	Факторы риска БЛРС, <i>MRSA</i> , <i>Pseudomonas/Acinetobacter</i>	
Эскалационная терапия	Деэскалационная терапия	Деэскалационная терапия	
		Консультация клинического фармаколога	
Цефалоспорины I-III (выбор зависит от предполагаемого возбудителя) +/- метронидазол или линкозамид; ингибиторозащитный амоксициллин; фторхинолоны	Карбапенем I группы (эртапенем); фторхинолон± метронидазол; цефепим±метронидазол; пиперациллин/тазобактам; тигециклин	Карбапенем II группы (имипенем/меропенем/дорипенем); цефоперазон/сульбактам; антисинегнойный цефалоспорин III-IV±метронидазол (все± анти- <i>MRSA</i> -антибиотики)	1)Состояние пациента стабильное, не было предшествующего применения азолов – стартовая терапия: флуконазол 2)Состояние пациента тяжелое, недавнее применение азолов или выделение видов не <i>C. albicans</i> – стартовая терапия: эхинокандины (каспофунгин)

Таблица 5. - Факторы риска наличия инфекции

Выделение карбапенемрезистентной <i>K. pneumoniae</i>	Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной <i>K. pneumoniae</i>
2 и более госпитализации ранее; Наличие центрального венозного катетера; Предыдущая терапия карбапенемами; Предыдущая терапия фторхинолонами; Перевод в ОРИТ;	2 и более госпитализации ранее; Наличие центрального венозного катетера; Предыдущая терапия фторхинолонами; Индекс коморбидности Charlson; Хирургические вмешательства ранее;



Наличие мочевого катетера; Рак крови; Наличие хирургических дренажей	Нейтропения
--	-------------

[22].

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ БЛРС ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ

Неадекватная стартовая терапия увеличивает смертность пациентов с инфекцией кровотока, вызванной БЛРС *Enterobacteriaceae* на 41 %,  $p < 0,001$ . Многофакторный анализ смертности, связанной с бактериемией БЛРС *K. pneumoniae*, показал, что назначение карбапенемов в течение первых 5 дней заметно увеличивает выживаемость пациентов: OR (95% CI) = 0,06 (0,01–0,33);  $p < 0,001$  (Paterson D, 2004). Однако карбапенемы широко используются для лечения серьезных БЛРС инфекции, что в свою очередь приводит к распространению генов резистентности и росту карбапенемрезистентных штаммов, соответственно [23]. В исследование European Point Prevalence Survey были включены 13829 пациентов с внутрибольничными инфекциями из стран Европы, при этом оказалось, что 81,2% штаммов *Acinetobacter baumannii*, 31,8% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и 22,6% *Klebsiella pneumoniae* были карбапенемрезистентны [23].

Таблица 6. - Спектр антибактериальной активности карбапенемов

Организм	Эртапенем		Имипенем		Меропенем	
	МПК50	МПК90	МПК50	МПК90	МПК50	МПК90
<i>E. faecalis</i>	8	≥16	2	4	8	8
<i>E. faecium</i>	>16	≥16	≥16	≥16	32	64
<i>MSSA</i>	0,25	0,5	0,03	0,12	0,06	0,5
<i>MRSA</i>	>16	≥16	16	≥16	8	32
<i>S. pneumoniae</i>	0,03	0,03	0,016	0,03	0,08	0,5
<i>Acinetobacter spp</i>	16	≥16	0,5	2,0	0,25	2,0
<i>Citrobacter spp</i>	0,016	0,25	0,5	2,0	0,02	0,06

Широкое применение антисинегнойных карбапенемов и фторхинолонов приводит к селекции и распространению

полирезистентной синегнойной палочки [26]. Эртапенем предотвращает распространение БЛРС-продуцирующих энтеробактерий [24, 25]. Его применение вместо антисинегнойных карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) снижает частоту выделения полирезистентной *P. aeruginosa*, а также восстанавливает её чувствительности к имипенему [27].

Таблица 7. - Лечение тяжелой инфекции, вызванной *Enterobacteriaceae*

Предполагается инфекция, вызванная <i>Enterobacteriaceae</i>	
Тяжелая инфекция + местная эпидемиологическая обстановка + факторы риска	
Бета-лактамазы расширенного спектра действия	Карбапенем-резистентная флора
Пиперациллин/тазобактам +/- амикацин/гентамицин карбапенем цефтолозан/тазобактам цефтазидим/авибактам	Карбапенемы + тигециклин + колистин или фосфомицин или гентамицин цефтазидим/авибактам

Исследовательская группа во главе с Lorente доказала, что постоянная инфузия меропенема в дозе 1 г в течение 6 часов каждые 6 часов увеличивает клиническую эффективность на 30,9% в лечении ВАП при Гр- инфекции (OR 6.44; 95% CI, 1.97- 21.05; P<0.001) [28].

Тигециклин позволяет сохранить применение карбапенемов как лекарственных средств первой линии. Тигециклин и колистин чаще всего комбинируют с меропенемом. Средняя доза продолжительной инфузии меропенема варьирует от 1,8 до 13,2 г/сут. Увеличение дозы и продолжительность инфузии меропенема позволяет повысить эффективность лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентной клебсиеллой с учетом МПК меропенема  $\leq 64$  мг/мл.

## КОГДА НЕОБХОДИМО ПРИМЕНЯТЬ КОМБИНИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ?

Эмпирическая терапия:

- Госпитальная пневмония / ВАП / Септический шок;
- Тяжелая внебольничная пневмония;

- Высокий риск MDR;
- Высокий риск *P. aeruginosa*.

Терапия должна быть оперативно прекращена или деэскалирована до монотерапии, проводимой на основании культурального исследования [29].

Таблица 8. – Терапия первой и второй линии инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими энтеробактериями

Бактерии, производящие бета-лактамазы расширенного спектра действия <i>Enterobacteriaceae</i> МПК ≤ 64/4 мг/л Преимущественно инфекции кровотока	Пневмония	Абдоминальная инфекция	Инфекция мочевыводящих путей
Терапия первой линии			
Пиперацillin/тазобактам 16/2 г каждые 24 часа в/в	Как и для инфекции кровотока	Пиперацillin/тазобактам 16/2 г каждые 24 часа в/в	Как и для инфекции кровотока
Меропенем 1 г каждые 6 часов в/в или эртапенем 500 мг каждые 6 часов или имипенем 0,5 г каждые 6 часов в/в или имипенем 1 г каждые 8 часов в/в		Меропенем 1 г каждые 6 часов в/в или эртапенем 0,5 г каждые 6 часов или имипенем 0,5 г каждые 6 часов в/в или имипенем 1 г каждые 8 часов в/в	
Цефтазидон/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов		*Тигециклин 0,05 г каждые 12 часов в/в	
		*Цефтазидон/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов в/в + метронидазол 0,5 г каждые 8 часов в/в	
Цефтазидим/авибактам 2,5 г каждые 8 часов		Цефтазидим/авибактам 2,5 г каждые 8 часов + метронидазол 0,5 г каждые 8 часов в/в	
Терапия второй линии			
Карбапенемы в/в + амикацин 15-20 мг/кг/сут каждые 24 часа в /в или тигециклин 0,05 мг 2 раза в сутки	Как и для инфекции кровотока	Как и для инфекции кровотока	Карбапенемы в/в+ амикацин 15-20 мг/кг/сут каждые 24 часа в /в или фосфомицин 4 г каждые 6 часов в/в

<i>Enterobacteriaceae</i> МПК > 64 мг/л и/или тяжелая инфекция			
Меропенем 1 г каждые 6 часов в/в эртапенем 0,5 г каждые 6 часов или имипенем 0,5 г каждые 6 часов в/в или имипенем 1 г каждые 8 часов в/в	Как и для инфекции кровотока	Меропенем 1 г каждые 6 часов в/в или эртапенем 0,5 г каждые 6 часов или имипенем 0,5 г каждые 6 часов в/в или имипенем 1 г каждые 8 часов в/в	Как и для инфекции кровотока
*Цефталозон/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов		Цефталозон/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов + метронидазол 0,5 г каждые 8 часов в/в	
*Цефтазидим/авибактам 2,5 г каждые 8 часов		Цефтазидим/авибактам 2,5 г каждые 8 часов + метронидазол 0,5 г каждые 8 часов в/в	

Примечание:

\*Цефтазидим/авибактам (Завицефта) и Цефталозон/тазобактам (Зербакса) – антибиотики, зарегистрированные FDA и ЕМА, а также в Российской Федерации в 2017, для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями.

Колистиметат натрия (колистат) – препарат группы полимиксина М (колистин) зарегистрирован в Республике Беларусь.

[28,29].

Согласно проведенной программе PACTS, проведенной на базе Европейских стационаров в 2011-2012 гг. с целью оценки чувствительности *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* к цефтазидиму/тазобактаму были получены следующие показатели (см. табл. 8).

Таблица 9. - Чувствительность *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* к антибиотикам согласно программе PACTS

Микроорганизм	% чувствительных изолятов		
	<i>E. coli</i> ,	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Антибиотик			
Цефтолозан/тазобактам *	99,2	82,7	86,3
Меропенем	99,9	90,1	67,4
Цефепим	83,3	58,7	71,4

Пиперациллин/тазобактам	86,1	60,3	63
Цефтазидим	83,3	55,9	67,2
Левифлоксацин	69,9	62,8	56,3

Примечание: % подавления  $\leq$  мг/л (в соответствии с EUCAST (2014)); \* - в РБ не зарегистрирован

Когда нужно использовать цефоперазон-сульбактам (см. рис.1).

Рис. 1 - Активность цефтолозана и пиперациллина в комбинации с тазобактамом в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия

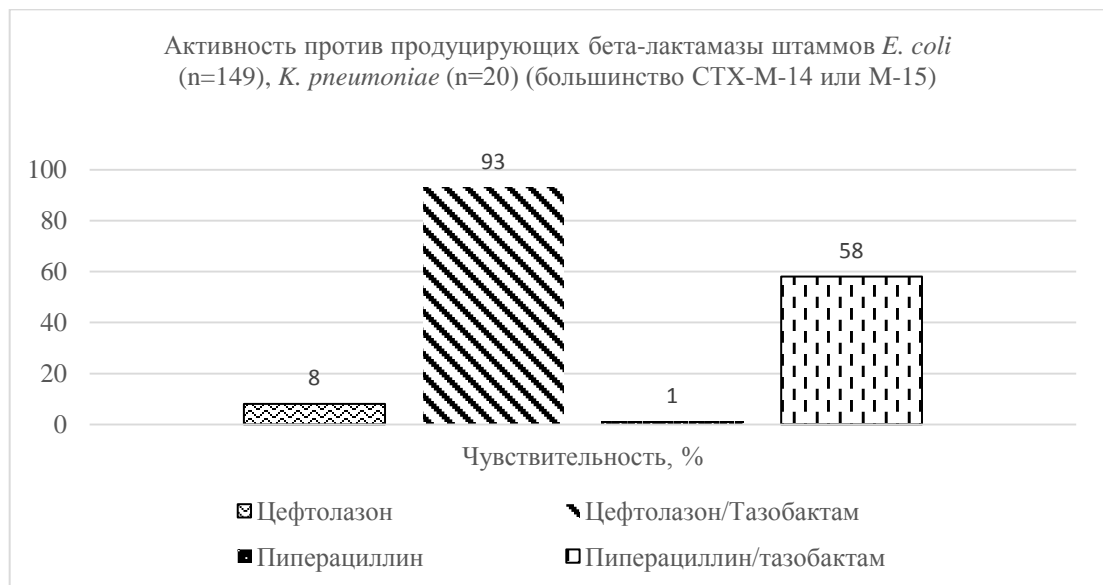


Таблица 10. - МПК для цефоперазона и пиперациллина в комбинации с тазобактамом и отдельно

Антибиотик	МПК (мг/л)		
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	диапазон
Цефоперазон	64	>64	<0,25 - > 64
Цефтолазон/ тазобактам	<0,25	2	<0,25 - > 64
Пиперациллин	>128	>128	< 0,5 - > 128
Пиперациллин/тазобактам	8	64	<1 - > 128

Таблица 11. - Использование цефтолозан/тазобактама: за и против

За	Против
Быстрое распределение ткани-легкие	Не использовать при аллергии к бета-лактамам
Почечная экскреция	Нет пероральной формы
Безопасность	2 дозы (1,5 и 3 г)
Высокая активность против бета-лактамаз расширенного спектра действия	Нет активности против КРС
Ограничение использования карбапенемов	

Таблица 12. - Применение цефтолозана/тазобактама (профиль пациентов)

Цефоперазон/тазобактам
диабет, ОРДС, почечная/печеночная недостаточность, иммуносупрессия/нейтропения, пожилой возраст, опухоли, заболевания легких
сепсис, септический шок + пневмония, третичный (рецидивирующий) перитонит
+ факторы риска для <i>P. aeruginosa</i> +- <i>Enterobacteriaceae</i> , вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра (использование антибиотиков широкого спектра действия в течение последних 90 дней, наличие длительной госпитализации ранее, пожилой возраст, иммуносупрессия, лечение в ОРИТ, постановка катетеров, дренажей и т.д.)
необходимо учитывать местные эпидемиологические данные
тяжелобольные пациенты

#### Лечение КРС бактериемии:

- удаление/замена центрального венозного катетера, если центральный венозный катетер коррелирует с бактериемией (лечение до 14 дней);
- колистин в/в 9 млн. МЕ стартовая доза, затем 4,5 млн. МЕ. 2 р/сут;
- тигециклин 0,2 г стартовая доза, затем 0,1 г 2 р/сут;
- меропенем высокие дозы: 2 г за час, затем 2 г 3 р/сут + колистин/тигециклин/гентамицин 3 мг/кг 1 р/сутки.

Таблица 13. - Лечение бактериемии при карбапенемрезистентной флоре

Тигециклин-R	
Переход на рифампицин 10 мг/кг/сутки	
Колистин-R	
МПК меропенем $\leq$ 64	МПК меропенем $>$ 64

Меропенем	Тигециклин
+	+
Тигециклин	Гентамицин
+	+
Рифампицин	Рифампицин

Продолжительная инфузия высоких доз меропенема повышает эффективность лечения пациентов с инфекцией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* [29].

Двойная терапия карбапенемами при инфекции, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* (эртапенем и дорипенем):

-эртапенем предпочтительно гидролизуются карбапенемазами. Поскольку только быстрая выработка большого количества молекул фермента приводит к нейтрализации 2-ой субъединицы путем гидролиза, это обуславливает эффективность их комбинации [30].

-характеристика экспрессии поринов у продуцирующих карбапенемазу *K. pneumoniae* (КРС) позволяет идентифицировать изоляты, наиболее подходящие к комбинированной терапии колистином и карбапенемами [31].

Фосфомицин при карбапенемрезистентной флоре улучшает исход критически тяжелых пациентов, леченных фосфомицином при инфекциях, вызванных панрезистентной и экстремальнорезистентной грамотрицательной флорой. Фосфомицин при назначении 24 г/сут внутривенно в течение 14 дней, преимущественно в комбинации с колистином и тигециклином повышает эффективность лечения в среднем у 54,2 % пациентов на 14-ый день терапии (2015).

Таблица 14. - Эмпирическая терапия предполагаемой инфекции, обусловленной мультирезистентной грамотрицательной флорой

Предполагается мультирезистентная грамотрицательная флора			
Бактерии, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра	Карбапенемрезистентные представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	Мультирезистентный <i>A. baumannii</i>	Мультирезистентный <i>P. aeruginosa</i>

Пиперациллин/ тазобактам +/- аминогликозид меропенем/имипен ем цефоперазон/ тазобактам цефтазидим/авибак там	Карбапенем+тигедик лин +колистин или гентамицин или фосфомицин цефтазидим/авибакта м	Колистин+рифампицин тигедиклин+рифампици н колистин+тигедиклин ампициллин/сульбактам + рифампицин цефоперазон/сульбактам + рифампицин	Пиперациллин/ тазобактам или карбапенем или цефтазидим или цефепим + аминогликозид или колистин или фосфомицин цефоперазон/ тазобактам
--	--	--	--

Таблица 15. - Парадигма лечения тяжелой инфекции, вызванной грамотрицательной флорой

Старое	Новое
Начальная терапия цефалоспоридами/пенициллинами	высокая доза, фармакокинетика/фармакодинамика, длительные инфузии
Адекватная эмпирическая монотерапия	Комбинация антибиотиков
Экономически низкая доза	Дезэскалационная терапия
Меньше доза=меньше побочных эффектов	Низкая доза=резистентность
Длительный курс > больше 2-ух недель	Короткая продолжительность 7 – 10 дней

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ АЦИНЕТОБАКТЕРИЕЙ И СИНЕЖНОЙ ПАЛОЧКОЙ

Таблица 16. – Лечение инфекции кровотока и инфекции верхних дыхательных путей, вызванной *A. baumannii*

Бактериемия	Инфекция ВДП
Колистин в/в 9 млн. МЕ стартовая доза, затем 4,5 млн. МЕ каждые 12 часов + рифампицин	Колистин в/в + рифампицин + колистин ингаляционно 2 млн. МЕ 3 р/сутки

Важная роль дозы колистина!

Суточная доза колистина 9 млн. МЕ уменьшает смертность в 1,77 раза по сравнению с суточной дозой 3 млн. МЕ [32].

При инфекциях верхних дыхательных путей важно применение колистина ингаляционно. Доза 1-2 млн ЕД \* 3 раза в сутки повышается концентрация в очаге воспаления, снижается нефротоксический эффект [33].



Таблица 17. - Схемы терапии при антибиотикорезистентной к карбапенемам флоре колистином и рифампицином в сравнении с колистином отдельно в лечении резистентной *A.baumannii*

Исход	Колистин + рифампицин (n=104)	Колистин (n=105)	p
30-дневная смертность	45 (43,3%)	45 (42,9%)	0,95
Инфекции, ассоциированные со смертностью в течение 30 дней	22 (21%)	28 (26,2%)	0,29
Эрадикация <i>A. baumannii</i>	63 (60,6%)	47 (44,8%)	0,034
Печеночная недостаточность	21 (20,8%)	12 (11,9%)	0,13

[34].

Таблица 18 - Эмпирическая комбинированная терапия против *P. aeruginosa*

1-ый препарат	2-ой препарат
Цефтолозан/тазобактам	Ципрофлоксацин
Пиперациллин/тазобактам	Левифлоксацин
Меропенем	Гентамицин
Имипенем	Амикацин
Цефтазидим	Колистин
	Фосфомицин

[34].

## ОСЛОЖНЕННЫЕ АБДОМИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

*Особенности антибактериальной терапии абдоминальных инфекций:*

- антибактериальная терапия позволяет дополнить хирургическое лечение абдоминальных инфекций, но не заменить его. В то время как основным методом лечения экстраабдоминальных нозокомиальных инфекций при условии устранения причины их развития (санация трахеобронхиального дерева, удаление центрального венозного или мочевого катетера, гигиенические мероприятия, регламентированные законами асептики и антисептики, и т.д.) является антибактериальная терапия;
- антибактериальная терапия направлена на подавление микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс в брюшной

полости, а также на предотвращение продолжающегося после операции реинфицирования очага инфекции;

- антибактериальное лечение должно быть специфичным против возбудителей хирургической инфекции. В связи с этим действие антибактериального лекарственного средства зависит от его оптимальной концентрации в очаге воспаления или деструкции, что определяется фармакокинетическими характеристиками антибиотика.

*Принципы рационального применения антибиотиков при абдоминальной инфекции:*

- антибактериальную терапию необходимо начать с момента установления диагноза в течение первого часа до результатов микробиологического исследования лекарственными средствами широкого спектра действия с адекватной концентрацией в предполагаемом очаге инфекции (Уровень доказательности 3A);

- подобрать стартовый режим эмпирической антибиотикотерапии с учетом возможных патогенов, а также их особенностями антибиотикочувствительности. (Уровень доказательности 1B);

- у пациентов с негоспитальной интраабдоминальной инфекцией предпочтительны лекарственные средства с более узким спектром активности, однако у лиц с предшествующей антибактериальной терапией или тяжелыми сопутствующими заболеваниями необходимо выбирать режим терапии с активностью против БРЛС – продуцирующих штаммов энтеробактерий;

- у пациентов с госпитальной интраабдоминальной инфекцией необходимо использовать лекарственные средства широкого спектра действия с учетом нозокомиальных штаммов. (Уровень доказательности 1B);

- через 48-72 часа оценить эффективность лечения антибиотиками. В случае отсутствия положительной динамики изменить режим антибактериальной терапии. Отсутствие эффекта от проводимой терапии может указывать на недренируемый или вновь сформированный очаг инфекции.

- необходимо учитывать патофизиологические изменения, сопутствующие заболевания больного, а также

фармакокинетические характеристики лекарственного средства. (Уровень доказательности 1 С);

- необходимо учитывать тот факт, что фармакокинетика лекарственного средства может существенно меняться у пациентов с абдоминальным сепсисом. В связи с этим может потребоваться увеличение (при эффекте дилуции) или уменьшение дозы лекарственного средства (почечная недостаточность и др.);
- в послеоперационном периоде при адекватной санации очага инфекции, несмотря на отсутствие клинических признаков инфекции необходимо продолжить профилактическое введение антибиотиков;
- введение антибиотиков осуществлять согласно инструкции [35].

#### Изменения ФК АЛС при сепсисе

Таблица 19. - Патофизиологические изменения при сепсисе: эндотелиальная дисфункция – синдром капиллярной утечки

Увеличение сердечного выброса	Синдром «капиллярной утечки»; гипоальбуминемия	Нарушение функции экскреторных органов (почки, печень)
Увеличение CI	Увеличение Vd	Уменьшение CI
Низкие концентрации в плазме Снижение эффекта		Высокие концентрации в плазме Токсичность

Таблица 20. - Антибиотики, дозу которых необходимо увеличить

Пенициллины	Низкий объем распределения - Увеличение дозы Круглосуточная перфузия для пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов
Цефалоспорины	
Карбапенемы	
Аминогликозиды	
Ванкомицин	
Линезолид	Высокий объем распределения - Обычные дозы
Тигециклин	
Фторхинолоны	
Макролиды	

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ У ТЯЖЕЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Необходимо:

- назначить максимально рекомендуемую дозу АЛС;
- увеличить  $C_{\max}$  дозозависимых антибиотиков – аминогликозидов и фторхинолонов;
- использовать продленные инфузии;
- дополнительно увеличить дозы при сепсисе из-за увеличения объема распределения
- учитывать увеличение клиренса АЛС при проведении ЗПТ.

### *Проба Реберга*

Подготовка больного – перед исследованием обследуемый натощак выпивает 450 мл воды или слабого чая и мочится в унитаз. Время мочеиспускания точно отмечается. Ровно через 60 минут собирают мочу (полностью). В середине этого часа, т.е. через 30 минут, как пациент помочился в унитаз, берут кровь из вены в сухую чистую центрифужную пробирку в количестве 3 мл.

Кровь и моча одновременно доставляются в лабораторию. В течение 60 минут от момента приема 450 мл воды и сбора мочи для исследования больному запрещается прием пищи и жидкости.

### *Формула расчета скорости клубочковой фильтрации (Кокрофта-Голта)*

$СКФ = 88 * (140 - \text{возраст в годах}) * \text{масса тела в кг} / 72 * \text{креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л)}$

Норма для мужчин: 90-130 мл/мин, для женщин 90-150 мл/мин

### **Осложненные абдоминальные инфекции**

При осложненных инфекциях брюшной полости инфекция распространяется за пределы очага с развитием неотграниченного перитонита или абсцедирования [36].

### Осложненные интраабдоминальные инфекции:

- Распространяются за пределы полого органа происхождения инфекции в пространство брюшины и сопровождаются образованием абсцесса или перитонитом [37].
- Требуют либо хирургического вмешательства, либо чрескожного дренирования для контроля над источником и также проведения противомикробной терапии [38, 39].

Очаг при абдоминальном сепсисе не всегда может быть радикально удален одномоментно, поэтому адекватная антибактериальная терапия становится незаменимым компонентом лечения абдоминального сепсиса. При этом антибактериальная терапия должна быть начата неотложно до результатов микробиологического исследования, так как любая отсрочка ухудшает прогноз заболевания [36].

#### Классификация перитонита:

- первичный (спонтанный) – асцит;
- вторичный (преимущественно прободение с проникновением кишечной микрофлоры), летальность варьирует в зависимости от пораженного органа и факторов хозяина;
- третичный (рецидивирующая инфекция, неэффективный контроль над источником инфекции, ослабленный хозяин не способен побороть инфекцию, высокая летальность, резистентные микроорганизмы) [40].

Таблица 21. - Микробиология перитонита

Первичный (мономикробный)	Вторичный (полимикробный)	Третичный (полимикробный)
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , другие Грам(-) бациллы.	<i>B. fragilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Энтерококки, <i>Pseudomonas</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Candida</i>

#### Вторичный перитонит

Внебольничный (деструкция или перфорация органов брюшной полости) или нозокомиальный послеоперационный,

несостоятельность анастомозов ЖКТ, калькулезный холецистит [41].

#### *Третичный перитонит*

Рецидивирующая или персистирующая интраабдоминальная инфекция у пациентов в критических состояниях с повреждением механизмов противоинфекционной защиты после надежной санации первичного очага перитонита. Третичный перитонит это принципиально другое состояние, чем вторичный п/о перитонит [42].

#### **Четыре терапевтические группы:**

- внебольничные инфекции;
- внебольничные инфекции у пациентов с факторами риска резистентности;
- нозокомиальные инфекции;
- отсутствие эффекта от адекватной АБТ + факторы риска инвазивного кандидоза [43].

#### **Режимы АМТ внебольничных абдоминальных инфекций при наличии факторов риска:**

- карбапенемы – эртапенем;
- пиперациллин / тазобактам;
- цефоперазон / сульбактам;
- цефепим + метронидазол;
- тигециклин.

#### **Режимы АМТ послеоперационного перитонита и абсцессов:**

- карбапенемы;
- пиперациллин/тазобактам;
- цефоперазон/сульбактам;
- цефепим + метронидазол;
- все ± амикацин;
- тигециклин + аминогликозид + карпапенем + фторхинолон;
- при высоком риске *MRSA* + ванкомицин или линезолид.

#### **Показания для назначения комбинированной терапии:**

- сепсис септический шок;
- инфекции на фоне нейтропении;
- полирезистентная флора;

- высокая вероятность этиологической роли анаэробов, *MRSA*, энтерококков, кандиды;
- возникновение вторичных очагов инфекции, связанных с нозокомиальным инфицированием;
- *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [43].

Применение эртапенема в лечении перитонита:

- вторичный перитонит вследствие деструкции органов брюшной полости (в качестве лекарственного средства выбора);
  - холангит на фоне билиодигестивного анастомоза (в качестве альтернативного режима);
  - абсцесс печени бактериальной природы (в качестве альтернативного режима).
- [43].

Таблица 22. – Антибактериальная терапия при абдоминальных инфекциях

Внебольничная инфекция – локализованная, первичный или вторичный перитонит		Нозокомиальная инфекция – послеоперационный перитонит или абсцесс	
Нет факторов риска АР	Есть факторы риска АР	Вне ОРИТ	ОРИТ
Амоксиклав ампициллин/ сульбактам цефалоспорины I-II+ метронидазол	Эртапенем пиперациллин/тазоба ктам цефалоспорин/сульба ктам тигекцилин моксифлоксацин левофлоксацин офлоксацин метронидазол	Вторичный перитонит	Третичный перитонит
При инфекции желчевыводящих путей:		Цефалоспорин/сульбактам	Тигекцилин + пиперациллин/тазоба

Пиперацillin/тазобактам, цефоперазон+-ампициллин цефтриаксон+-ампициллин	тигекцилин моксифлоксацин карбапенемы II +- ванкомицин, линезолид	ктам или цефтазидим или цефепим противогрибковая терапия от факторов риска
--	---	--

### **Длительность АМТ:**

- при внебольничных абдоминальных инфекциях длительность не превышает 5-7 (10) дней;
- длительная терапия с неоднократными сменами режимов оправдана при невозможности достичь адекватного контроля над очагом инфекции во время хирургической операции.

### **Критерии достаточности АМТ интраабдоминальных инфекций:**

- стойкое снижение температуры тела в течение не менее 2 суток;
- стойкая регрессия других признаков системной воспалительной реакции;
- эрадикация возбудителей, выделенных из очага инфекции;
- положительная динамика функционального состояния ЖКТ;
- разрешение экстраабдоминальных очагов инфекции;
- снижение прокальцитонинового теста на 90% от исходного позволяет отменить антибиотики; в случае снижения менее 90% продолжить контроль до достижения уровня 90%.

### **Показания для длительной АМТ интраабдоминальных инфекций:**

- персистенция первичного очага инфекции (разлитой перитонит, инфицированный панкреонекроз);
- иммунодефицит;
- инфекции, вызванные полирезистентными возбудителями;
- при инфекциях, вызванных стафилококками с бактериемией, продолжительность антибактериальной терапии составляет 14 суток;



- при нозокомиальной вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, продолжительность антибактериальной терапии до 10-14 суток;
- инфекции в «труднодоступных» для антибиотиков локусах (сердце, ЦНС, кости, предстательная железа);
- сохраняющаяся нейтропения;
- невозможность одномоментной хирургической санации и дренирования первичного/вторичного очагов инфекции;
- инфекции, вызванные поли/панрезистентными микроорганизмами (целесообразно достижение их эрадикации с эпидемиологической позиции).

### **АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ СПОСОБНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКУ**

В случае необходимости назначения пациенту системной АБТ при подозрении на инфекцию, вызванную способным формировать БП микроорганизмом, решение принимается по следующему алгоритму.

1. До назначения АБТ выполнить забор материала, включая удаленное инородное тело (катетеры и т.п.), для идентификации возбудителя, определения его чувствительности к АБТ и способности формировать БП.
2. До получения результатов бактериологического исследования необходимо определить возможное образование БП в очаге инфекции по косвенным клиническим признакам и назначить АБТ, эффективную против БП, в случае:
  - наличия инородных тел (протезы, катетеры, клапаны, дренажи, имплантаты и др.) – повышают риск образования БП;
  - обострения хронической инфекции, непосредственно связанной с очагом инфекции (хронический остеомиелит, синусит, периодонтит) – увеличивается риск образования БП за счет более длительного течения процесса;
  - изменение цвета перевязочного материала (например, зелёный цвет повязки указывает на наличие *P. aeruginosa*, которая с высокой вероятностью формирует БП);

- наличие запаха из раны, например, тухлых яиц (сероводорода)
- указывает на наличие протекания, который с высокой вероятностью формирует БП;

- наличие признаков анаэробной инфекции (газообразование, характерный каловый запах, и др.) – анаэробы с вероятностью более 90% формируют БП);

3. Решение об изменении стартовой АБТ возможно принять по результатам экспресс-исследований на образование БП возбудителем:

- электронной микроскопии (слой микробных клеток, прикрепленных к поверхности и скрепленных между собой внеклеточным матриксом);

- данных ПЦР на наличие генов, ответственных за формирование биоплёнки.

4. По результатам исследования способности формировать БП *in vitro*:

4.1. В случае, если был назначен АБ, не эффективный в отношении возбудителя в составе БП, и лабораторные методы не подтверждают способность возбудителя формировать БП, продолжать стартовую АБТ.

4.2. В случае, если был назначен АБ, не эффективный в отношении БП, не наблюдается клинического эффекта, а лабораторные методы подтверждают способность возбудителя формировать БП, изменить АБ на эффективный в отношении возбудителя в составе БП.

4.3. В случае, если был назначен АБ, не эффективный в отношении возбудителя в составе БП, однако наблюдается клинический эффект в течение 48 часов, а лабораторные методы подтверждают способность возбудителя формировать БП, АБ не менять, т.к., вероятно, в очаге инфекции не возникает условий для формирования БП.

В случае раневых инфекций, вызванных *P. aeruginosa* применять вакуумные повязки с проведением проточно-промывного дренирования с димексидом.

В случае гнойно-воспалительных процессов длинных трубчатых костей необходимо применять внутриаартериальное введение

антибиотиков с гидрофобным эффектом (линезолид, левофлоксацин).

### **СЕПСИ 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ**

Сепсис был и продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения. В США умирает около 215 000 пациентов ежегодно, средняя стоимость лечения 1 пациента 22 100\$, частота сепсиса ежегодно растет на 3 %. В ОРИТ 60-65 % сепсиса – это осложнения госпитальных инфекций. Чаще сепсис является осложнением легочных инфекций (до 60% случаев); абдоминальных (до 20% случаев); урологических (до 15% случаев); катетер-ассоциированных (до 15% случаев).

**Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)** – системная реакция организма на воздействие различных тяжелых раздражителей, таких как травма, операция или инфекция, характеризуется двумя и более признаками:

- температура  $38^{\circ}\text{C}$  или  $36^{\circ}\text{C}$ ;
- ЧСС более 90 ударов в минуту;
- частота дыхания более 20–22 в минуту либо гипервентиляция (показатель  $\text{PaCO}_2$  менее 32 мм. рт. ст.);
- количество лейкоцитов более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  или менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$  или количество незрелых форм более 10%.

**СПОН** – характеризуется нарушением органной функции по 2-м и более системам органов у остро заболевших пациентов, когда гомеостаз не может поддерживаться без использования терапевтических методик жизнеобеспечения. При недостаточности 1–2 органов летальность составляет 1–11%, при дисфункции 2–3 органов – 30–54%, при 4 и более – до 70–75%. При этом чаще всего поражаются: сердечно-сосудистая система, легкие, почки и печень, ЦНС.

При подозрении на инфекцию для диагностики и прогнозирования исхода сепсиса целесообразно использовать шкалу quickly SOFA вне ОРИТ и шкалы SOFA и LODS в ОРИТ [44]. Модель quickly SOFA не требует лабораторных исследований, она

не является определяющим в диагнозе «сепсис», но наличие двух и более критериев говорит о неблагоприятном исходе [44].

Таблица 23. – Шкала SOFA

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, *10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	22-101	102-204	>204
Сердечно- сосудистая система Гипотензия, АД, мм.рт.ст.	АД ср более 70	АД ср 70	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин <0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	1-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мкмоль/л	Менее 110	110-170	171-299	300-440	Более 440
Диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Таблица 24. - Шкала quickly SOFA

Экспресс SOFA-критерии	Количество баллов	Вероятность летальности
ШКГ < 13 баллов	1	2 и более баллов с высокой вероятностью указывает на риск госпитальной летальности
Систолическое АД ≤ 100 мм.рт.ст.	1	
Частота дыхания ≥ 22	1	

**Сепсис 3** - патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции или доказательствами микробной диссеминации.

## **СЕПСИС 3 = ИНФЕКЦИОННЫЙ ОЧАГ + СИНДРОМ СВР + СПОН**

*Критерии органной недостаточности при сепсисе 3:*

Органная дисфункция – это **один и более** из следующих признаков на фоне сепсиса:

сепсис-индуцированная гипотензия;

метаболизм – лактат  $> 2$  ммоль/л;

почки – олигурия (диурез  $< 0,5$  мл/кг/ч), креатинин  $> 0,177$  ммоль/л;

дыхательная система – артериальная гипоксемия ( $PaO_2/FiO_2 < 250$  мм.рт.ст. в отсутствии пневмонии или  $< 200$  мм.рт.ст. на фоне пневмонии);

печень – билирубин  $> 34,2$  ммоль/л;

ДВС – МНО  $> 1,5$ , тромбоциты  $< 100 \cdot 10^9$ /л.

**Септический шок** – сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (уровень лактата  $> 2$  ммоль/л) и артериальной гипотонией, которая не устраняется инфузионной терапией и требует назначения катехоламинов для поддержания среднего АД  $\geq 65$  мм.рт.ст. Летальность 40-60%, осложняет течение тяжелого сепсиса в 30-50% случаев.

## **СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК = ИНФЕКЦИОННЫЙ ОЧАГ + СИНДРОМ СВР + НЕОБХОДИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ**

### *Диагностика*

Микробиологические исследования в идеале, если это возможно, до начала противомикробной терапии, при условии, если взятие материала для посева не сопровождается значительной задержкой (более 45 минут) начала введения противомикробных лекарственных средств (уровень 1С). Необходимо взять как минимум 2 набора для посева крови (во флакон для аэробов и во флакон для анаэробов) до начала противомикробной терапии; причем забор крови, по крайней мере для одного посева, производят чрескожным доступом, а взятие материала для второго посева

производят через порт сосудистого катетера, если только катетер был установлен недавно (<48 часов) (класс 1С).

Используют исследование содержания 1,3 бета-Д-глюкана (уровень 2 В), содержания маннана и антиманнанных антител (уровень 2 С), в тех случаях, когда производится дифференциальная диагностика с инвазивным кандидозом как причиной инфицирования.

Визуализационные медицинские исследования необходимо провести как можно скорее для подтверждения потенциального источника инфекции (UG).

Прокальцитонин, являясь маркером сепсиса, растет в течение 2–3 часов с момента начала сепсиса и превышает 2 нг/мл.

#### *Лечение*

*Цели, которые нужно достичь в течение первых 6 часов реанимации:*

- а) значение центрального венозного давления в пределах 8-12 мм рт. ст.;
- б) показатель среднего артериального давления более 65 мм. рт. ст.;
- в) объем диуреза должен составлять более 0,5 мл/кг/час;
- г) сатурация венозной крови в пределах 70 % либо смешанной венозной крови - 65%.

#### *Принципы антибактериального лечения сепсиса:*

1. Необходимо начать внутривенное введение эффективных противомикробных средств в течение первого часа с момента установления диагноза сепсиса (уровень 1С) или септического шока (уровень 1В).

а) Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия одним или более одного лекарственного средства, должна охватывать максимально возможное количество патогенов, в том числе и внутриклеточных (уровень 1 В).

б) Необходимо ежедневно контролировать антибактериальную терапию на предмет возможной дезэскалации (уровень 1 В).

2. Использование биомаркеров сепсиса могут помочь в диагностике, а также улучшить контроль за эффективностью проводимого лечения (класс 2 С).

В случае септического шока или сепсиса, обусловленного мультирезистентной бактериальной флорой (*Acinetobacter* и *Pseudomonas spp.*, *K. pneumoniae*), а также тяжестью состояния пациента необходимо применять комбинированную антибактериальную терапию (уровень 2 В). Бета-лактамы широкого спектра действия в сочетании с аминогликозидом либо фторхинолоном использовать при выделении *P. aeruginosa* (уровень 2 В); в сочетании с макролидами - при *Streptococcus pneumoniae* (уровень 2 В). Длительность эмпирической терапии не должна превышать 3-5 дней. Дезэскалация до более приемлемой монотерапии должна производиться не ранее результатов микробиологического исследования на чувствительность микрофлоры к антибиотикам (уровень 2 В).

3. В среднем терапию антибактериальными лекарственными средствами проводят не более 7-10 дней; более указанного периода лечение антибиотиками проводить пациентам с медленным клиническим ответом, в случаях очагов инфекции, которые невозможно дренировать; в случаях bacteremia, вызванной *S. aureus*; а также при некоторых грибковых и вирусных инфекциях или иммунодефицитах, в том числе при нейтропении (уровень 2 С).

При вирусной этиологии следует как можно скорее начинать противовирусную терапию (уровень 2 С).

Противомикробные лекарственные средства в случае инфекции, доказанной неинфекционной природы, исключить из применения (UG).

### *Контроль очага инфекции*

Следует как можно раньше обнаружить очаг инфекции и провести соответствующее хирургическое вмешательство в течение первых 12 часов (уровень 1С).

Радикальное хирургическое вмешательство лучше отложить до адекватного разграничения/демаркации жизнеспособных и нежизнеспособных тканей при инфицированном перипанкреатическом некрозе как потенциального очага инфекции (уровень 2 В).

В случае дренирования очага предпочтение отдают чрескожному дренированию абсцесса вместо открытого хирургического вмешательства (например, чрескожное дренирование абсцесса следует предпочесть открытому) (UG).

#### *Профилактика инфекции*

Проводить селективную деконтаминацию ротовой полости и ЖКТ пероральными лекарственными средствами хлоргексидина глюконата с целью предотвращения развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии (уровень 2 В).

#### *Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе*

При проведении инфузионной терапии предпочтение отдают кристаллоидам, исключая гидроксипропилированные крахмалы (уровень 1 В).

Альбумин в инфузионной терапии использовать в случае необходимости значительного количества кристаллоидных растворов (уровень 2 С).

В случае коррекции гиповолемии вводить кристаллоидные растворы в объеме 30 мл/кг и более по мере необходимости (уровень 1 С) до нормализации показателей кровообращения (UG).

#### *Вазопрессоры*

Вазопрессорную терапию проводить до нормализации среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. (уровень 1 С) предпочтительно норадреналином (уровень 1В), при необходимости сочетая с адреналином (уровень 2 Б) или вазопрессином 0,03 Ед/мин (UG). Допамин использовать при низком риске развития тахикардий или при брадикардии (уровень 2 С), но не для ренопротекции (уровень 1 А). Использование фенилэфрина (мезатона) исключить, кроме случаев, когда использование норадреналина вызывает сильную аритмию, при известном высоком сердечном выбросе и устойчиво низком кровяном давлении или в качестве паллиативной терапии, когда сочетанное применение инотропных/вазопрессорных средств и низких доз вазопрессина не привело к установлению целевого уровня среднего АД (уровень 1



С). Рекомендуется контролировать инвазивное артериальное давление (UG).

#### *Инотропная терапия*

Провести пробную инфузию добутамина до 20 мкг/кг/мин отдельно или в сочетании с вазопрессором при (а) дисфункции миокарда, на которую указывает повышенное давление кровенаполнения и низкий сердечный выброс, или (б) имеющиеся признаки гипоперфузии, несмотря на наличие соответствующего внутрисосудистого объема и АД ср (уровень 1С).

Не применять никаких методов по увеличению сердечного индекса до сверхнормального уровня (уровень 1В).

#### *Кортикостероиды*

Исключить рутинное введение гидрокортизона. При невозможности нормализовать среднее артериальное давление инфузионной терапией и вазопрессорной поддержкой вводить гидрокортизон в дозе 200 мг внутривенно в день (уровень 2 С). Стимуляционная проба с АКТГ для определения необходимости назначения гидрокортизона не имеет смысла (уровень 2 В).

Постепенно снижать дозу гидрокортизона у пациентов, которые более не нуждаются в введении вазопрессоров (уровень 2 D).

Не использовать кортикостероиды для лечения пациентов, у которых нет септического шока (уровень 1 D).

При назначении гидрокортизона использовать непрерывный режим его введения (уровень 2 D).

#### *Назначение компонентов крови*

Поддерживать концентрацию гемоглобина от 70 до 90 г/л у взрослых, если концентрация гемоглобина ниже 70 г/л переливать эритроцитарную массу (уровень 1 В).

Применение эритропоэтина в качестве специфического лечения анемии, возникшей на фоне сепсиса (уровень 1 В).

При отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных процедур не применять свежемороженную плазму (уровень 2 D).

Не использовать антитромбин при лечении тяжелого сепсиса и септического шока (уровень 1 В).

При наличии активного кровотечения для проведения хирургических и инвазивных процедур поддерживать уровень тромбоцитов не менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  (уровень 2 D).

#### *Иммуноглобулины*

Исключить внутривенные иммуноглобулины из рутинной практики (уровень 2 В).

#### *Искусственная вентиляция при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), возникшем на фоне сепсиса*

Придерживаться целевых значений дыхательного объема, равных 6 мл/кг массы тела, у пациентов с ОРДС, возникшем на фоне сепсиса (уровень 1 А).

Измерять плато давления у пациентов с ОРДС и придерживаться целевого начального верхнего предела для давления плато  $<30$  см. водн. ст. (уровень 1 В).

Использовать положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) для профилактики альвеолярного коллапса или ателектотравмы (уровень 1 В), при развитии ОРДС – высокие показатели ПДКВ (уровень 2 С).

Маневр раскрытия альвеол у септических пациентов с тяжелой формой рефрактерной гипоксемии эффективен (уровень 2 С).

При  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  мм рт. ст. применить prone-позицию (уровень 2 В).

У септических пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, положение изголовья кровати должно быть приподнятым на 30-45 градусов, чтобы снизить риск аспирации и предотвратить развитие вентиляторассоциированной пневмонии (уровень 1 В).

Проводить неинвазивную масочную вентиляцию только у тех пациентов с ОРДС, возникшем на фоне сепсиса, для которых была тщательно изучена целесообразность проведения неинвазивной

масочной вентиляции и для которых было доказано, что польза процедуры превосходит риск ее проведения (уровень 2 В).

Соблюдать протокол отключения от аппарата ИВЛ и обеспечить регулярное проведение попыток отключений от аппарата ИВЛ у пациентов с тяжелым сепсисом, чтобы оценить способность пациента самостоятельно дышать при условии, что пациент будет: а) контактен, б) гемодинамически стабилен (без применения вазопрессорных средств), в) без новых потенциально опасных состояний, г) нуждаться в низких значениях параметров вентиляции и давления в конце выдоха, д) иметь низкую потребность в FiO<sub>2</sub>, которую можно восполнить маской и назальной канюлей без ущерба для пациента. Если пробное отключение от аппарата ИВЛ прошло успешно, следует рассмотреть возможность экстубации (уровень 1 А).

Эксперты возражают против широкого (не по показаниям) использования катетеризации легочной артерии у пациентов с ОРДС, развившемся на фоне сепсиса (уровень 1 А).

Применять "консервативную" стратегию инфузионной терапии вместо "либеральной" у пациентов с ОРДС, развившемся на фоне сепсиса, у которых отсутствуют признаки гипоперфузии тканей (уровень 1С).

Исключить при отсутствии бронхоспазма бета-2-агонисты для лечения ОРДС (уровень 1В).

#### *Седация, аналгезия и нервно-мышечная блокада при сепсисе*

Минимизировать непрерывную или интермиттирующую седацию при искусственной вентиляции легких у септических пациентов для достижения определенных ожидаемых результатов титрованного введения (уровень 1 В).

По возможности избегать использования нервно-мышечных блокаторов (НМБ) у пациентов без ОРДС, поскольку возможен риск длительной нервно-мышечной блокады после прекращения приема лекарственного средства.

Если применение НМБ необходимо, следует использовать либо интермиттирующее болюсное введение в соответствии с существующими требованиями, либо непрерывную инфузию в

режиме стимуляции пакетом разрядов из четырех импульсов, контролируя глубину блокады (уровень 1 С).

Провести короткий курс НМБ в течение не более 48 часов для пациентов на ранней стадии ОРДС, возникшего на фоне сепсиса, и соотношением  $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт. ст. (уровень 2 С).

#### *Контроль уровня глюкозы*

Следовать протоколированному методу контроля уровня глюкозы у пациентов с тяжелым сепсисом, находящихся в отделениях интенсивной терапии, согласно которому начинать введение инсулина следует в случае, если два последовательных анализа показали, что уровень глюкозы более, чем 10 ммоль/л. (уровень 1А). Контролировать уровень гликемии каждые 1-2 часа до нормализации показателя, далее дозировать внутривенное введение инсулина, проверяя его уровень каждые 4 часа (уровень 1С).

С осторожностью трактовать гликемию артериальной крови или плазмы, полученную на месте оказания помощи (UG).

#### *Почечная заместительная терапия*

Проведение непрерывной почечной заместительной терапии и интермиттирующего гемодиализа не отличается при сепсисе и остром повреждении почек (уровень 2 В).

#### *Бикарбонатная терапия*

При  $pH > 7,15$  исключить рутинное применение бикарбоната натрия (уровень 2 В).

#### *Профилактика тромбоза глубоких вен*

Ежедневно проводить фармакопрофилактику венозной тромбоэмболии у пациентов с тяжелым сепсисом (уровень 1 В). Сопровождать такую фармакопрофилактику ежедневным подкожным введением низкомолекулярного гепарина (НМГ) (уровень 1В вместо НФГ два раза в день, уровень 2 С вместо НФГ три раза в день). Если клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин, использовать дальтепарин (класс 1 А) или другую форму НМГ с низким уровнем почечного метаболизма (уровень 2 С) или НФГ (уровень 1 А).

По возможности прибегать к сочетанию фармакологической терапии и прерывистой пневматической компрессии у пациентов с тяжелым сепсисом (уровень 2 С).

При отсутствии соответствующих противопоказаний заменить фармакопрофилактику (уровень 1 В) механическими профилактическими приемами, например, использование компрессионных чулок разной степени плотности и устройств для интермиттирующей компрессии (уровень 2 С) у септических пациентов, имеющих противопоказания к использованию гепарина. После снижения риска начать фармакопрофилактику (уровень 2 С).

#### *Профилактика стрессовых язв*

Проводить профилактику стрессовых язв ингибиторами протонной помпы (уровень 1 В). H<sub>2</sub>-блокаторы - при отсутствии ингибиторов протонной помпы (уровень 2 D). Исключить ингибиторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторы у пациентов без факторов риска (уровень 2 В).

#### *Питание*

Пероральное или энтеральное (при необходимости) питание, в зависимости от переносимости (уровень 2 С). В течение первой недели с момента постановки диагноза вводить до 500 калорий в день с увеличением калорийности в случае усвоения (уровень 2 В). В течение первой недели комбинировать глюкозу и энтеральное питание (энтеролин, пептомен) вместо полного парентерального питания (ППП) или парентерального питания в сочетании с энтеральным. (уровень 2 В) [45].

### **АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

«Управление бактериями» – это широкораспространенный организационный подход по мониторингованию и разумному использованию антибиотиков с целью сохранения их будущей

эффективности. Данная программа была внедрена в большинстве стран на национальном, региональном и местном уровнях.

Преимущества программы:

- улучшить исход;
- сократить антимикробную резистентность;
- уменьшить распространение инфекции, вызванной мультирезистентными микроорганизмами.

Данная программа показала, что рациональная антибиотикотерапия способна сократить смертность, повысить эффективность лечения инфекции, сократить антибиотикорезистентность и количество хирургической инфекции.

*Мероприятия, направленные на уменьшение использования АЛС в целом:*

- Административное ограничение отпуска антибиотиков;
- Ограничение комбинированного назначения АЛС;
- Ограничение продолжительности антибактериальной терапии;
- Административные ограничения профилактического использования антибиотиков;
- Консультация клинического фармаколога во время лечения.

*Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АЛС:*

- Деэскалационный подход назначения АЛС при тяжёлых инфекциях;
- Локальный микробиологический мониторинг;
- Рекомендации по антимикробной терапии инфекций.

*Роль клинического фармаколога:*

- Отслеживание локального микробиологического мониторинга;
- Контроль адекватности выбора эмпирического режима на первом этапе терапии;
- Контроль адекватности выбора этиотропной терапии;
- Контроль адекватности режимов дозирования;
- Контроль длительности терапии;

-Консультирование с целью оптимизации АБТ при выявлении «проблемных» возбудителей.

**Антибиотикопрофилактика** – это метод предотвращения попадания инфекционного агента с кожи пациента при пункции и (или) разрезе в операционную рану.

-Короткая периоперационная антибиотикопрофилактика инфекций области хирургического вмешательства в виде однократного введения антибиотика из группы цефалоспоринов I-II поколения в течение 60 минут до кожного разреза является эффективной, при этом продолжение антибиотикопрофилактики свыше 48 часов в послеоперационном периоде нерационально.

-В случае операций на толстой кишке дополнительно назначают лекарственное средство с анаэробным спектром.

-Ванкомицин показан при высоком риске *MRSA* и внебольничными *MRSA* с учетом данных локального мониторинга флоры, при наличии анафилактики к бета-лактамам.

-Дренажи в полостях или катетеры не являются основанием для продолжения антибиотикопрофилактики!

-Антибиотикотерапия назначается только при клинико-лабораторных признаках инфекционного процесса при наличии инфекционного диагноза.

-Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия назначается в зависимости от степени риска выделения - продуцентов БЛРС или *MRSA*.

-Ограничение применения цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов (в монотерапии).

-Ограничение применения карбапенемов II типа и антибиотиков, воздействующих на *A. baumannii* за счет использования в стартовой терапии эртапенема у пациентов 2 типа по шкале стратификации риска СКАТ

-Деэскалационный режим терапии с учетом быстрого выделения штаммов микроорганизмов с чувствительностью к антибиотикам

-Принцип ротации и комбинирования: антибиотик исключается на определенный период, чтобы снова быть использованным (антибиотик заменяют другим из другого класса). Цель ротации

снизить резистентность к ротируемому антибиотику. При комбинировании одновременно используют различные классы антибиотиков у разных пациентов в отделении [46].

*Принципиальные компоненты стратегии рационального использования антибиотиков в борьбе с антимикробной резистентностью:*

- Запрет на использование антибиотиков;
- Обеспечение программ по использованию антибиотиков;
- Обеспечение контроля за инфекцией;
- Преемственность между лабораторией и стационаром;
- Снабжение данными по локальной резистентности для разработки руководств по антибактериальной терапии;
- Мультидисциплинарный подход;
- Мультидисциплинарная команда, включающая инфекционистов, микробиологов, фармацевтов, реаниматологов и медсестер;
- Еженедельный обсуждение случаев;
- Забор только качественных образцов с биологическими жидкостями(кровь, моча, раневое отделяемое, бронхиальный лаваж);
- Выбор антибактериальной терапии в соответствии с наличием факторов риска, резистентной микрофлоры, локального микробиологического пейзажа;
- Достижение адекватных параметров фармакокинетики/фармакодинамики;
- Систематическая деэскалация;
- Ограничение использования карбапенемов, цефалоспоринов, фторхинолонов [46, 47].

#### СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ОРИТ

- Угол наклона головного конца кровати 30-40°;
- Контроль за положением желудочного зонда, перистальтикой кишечника и усвоения вводимой смеси;
- Контроль за давлением в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки;



- Применение антибиотиков в максимальных дозировках;
- Применение продленных инфузий для бета-лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы);
- Учет фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при сепсисе;
- Использование ингаляционного введения при инфекциях нижних дыхательных путей.

*Профилактика и терапия инфекций верхних и нижних дыхательных путей, ВАП:*

- Строго одноразовые катетеры для санации;
- Одноразовые контуры при МРП;
- Согревание и увлажнение дыхательной смеси при продленной МРП;
- Широкое использование НИВЛ;
- Рекомендуется поддерживать уровень гликемии в диапазоне 4,4-6,1 ммоль/л.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1 - Дозировки антибактериальных средств (EUCAST 2019) [48]

Пенициллины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Пиперациллин	4 г * 3 р в/в	4 г * 4 р в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы
Пиперациллин-тазобактам	(4 г пиперациллина + 0,5 тазобактама) * 3 в/в	(4 г пиперациллина + 0,5 тазобактама) * 4 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы
Тикарциллин	3 г * 4 р в/в	3 г * 6 р в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы
Тикарциллин-клавулановая кислота	(3 г тикарциллина + 0,1/0,2 г клавулановой кислоты) * 4 в/в	(3 г тикарциллина + 0,1 г клавулановой кислоты) * 6 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы

Цефалоспорины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Цефепим	1 г * 3 р или 2 г * 2 в/в	2 г * 3 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы
Цефтаролин	0,6 * 2 в/в длительностью более 1 часа	0,6 * 3 в/в длительностью более 2 часов	<i>Staphylococcus spp.</i> оксациллин-резистентные штаммы: при тяжелых кожных инфекциях: применять только высокие дозы
Цефтазидим	1 г * 3 р в/в	2 г * 3 р в/в или 1 г * 6 р в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : применять только высокие дозы
Цефтазидим-авибактам	(2 г цефтазидим + 0,5 г авибактам) * 3 р длительностью более 2 часов	нет	
Цефтолозан-тазобактам	1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама * 3 р длительностью более 1 часа	под оценкой	
Цефтриаксон	1 г * 1 р в/в	2 г * 2 р в/в	<i>Staphylococcus spp.</i>

			<b>оксациллин-резистентные штаммы:</b> использовать только высокие дозы
Цефуроксим в/в	0,75 г * 3 р в/в	1,5 г * 3 р в/в	<u><i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i></u> <u>(кроме <i>K. aerogenes</i>),</u> <u><i>Raoutella spp.</i> и <i>P. mirabilis</i>:</u> использовать только высокие дозы

Карбапенемы	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Дорипенем		1 г * 3 р в/в	
Эртапенем	1 г * 1 р в/в длительностью более 30 мин	0,5 * 4 р в/в	
Имипенем	0,5 г * 4 р в/в длительностью более 30 мин	1 г * 4 р в/в длительностью более 30 мин	
Меропенем	1 г * 3 р в/в длительностью более 30 мин	2 г * 3 р длительностью более 3 часов	<i>Pseudomonas spp.</i> : использовать только высокие дозы

Фторхинолоны	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Ципрофлоксацин	0,5 г * 2 р р/ос или 0,4 г * 2 р в/в	0,4 г * 3 р в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : использовать только высокие дозы <i>Staphylococcus spp.</i> <b>оксациллин-чувствительные штаммы:</b> использовать только высокие дозы + <u>комбинации</u>
Левифлоксацин	0,5 г * 1 р р/ос или 0,5 г * 1 р в/в	0,5 г * 2 р в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : использовать только высокие дозы <u><i>Staphylococcus</i> групп А, В, С и G:</u>

			<u>использовать только высокие дозы</u>
Моксифлоксацин	0,4 г * 1 р p/os или 0,4 г * 1 р в/в	нет	
Офлоксацин	0,2 г * 2 р p/os или 0,2 г * 2 р в/в	0,4 г * 2 р p/os или 0,4 г * 2 р в/в	<i>Staphylococcus spp.:</i> использовать только высокие дозы + комбинации

Аминогликозиды	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Амикацин	20 мг/кг * 1 в/в	30 мг/кг * 1 в/в	<i>Enterobacterales:</i> использовать только высокие дозы <i>Pseudomonas spp.:</i> использовать только высокие дозы <i>Acinetobacter spp.:</i> использовать только высокие дозы
Гентамицин	5 мг/кг * 1 в/в	7 мг/кг * 1 в/в	<i>Enterobacterales:</i> использовать только высокие дозы <i>Pseudomonas spp.:</i> использовать только высокие дозы <i>Acinetobacter spp.:</i> использовать только высокие дозы

Гликопептиды и липогликопептиды	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Тейкопланин	0,4 г * 1 р в/в	0,8 г * 1 р в/в	
Ванкомицин	0,5 г * 4 в/в или 1 г * 2 в/в или 2 г * 1 р в/в капельно	Нет	С учетом массы тела. Под контролем терапевтического эффекта

Тетрациклины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Доксициклин	0,1 г * 1 р p/os	0,2 г * 1 р p/os	
Тигециклин	0,1 г нагрузочная доза, затем 50 мг * 2 р в/в	нет	

Оксазолидины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи
Линезолид	0,6 г * 2 р в/в	Нет	
	Стандартная доза	Высокая доза	Особые случаи

Колистин	4,5 млн. МЕ * 2 р в/в с загрузочной дозой 9 МЕ	Нет	
Даптомицин	4 мг/кг * 1 р в/в	6 мг/кг * 1 в/в	
Фосфомицин в/в	4 г * 3 р в/в	8 г * 3 в/в	
Метронидазол	0,4 г * 3 р в/в	0,5 г * 3 р в/в	
Рифампицин	0,6 г * 1 р в/в	0,6 г * 2 р в/в	

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Схемы эмпирической антибактериальной терапии пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации

Таблица 1 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с фурункулами

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда	Антибиотики 3 ряда
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	офлоксацин 0,2 г 2 раза в день в/в	тигцецилин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в, линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в

Таблица 2 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с абсцессами

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда	Антибиотики 3 ряда
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	тигцецилин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры не известен	цефазолин 1 г 3 раза в день в/м	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в, тейкопланин 0,2 г 1 раз в сутки в/м	тигцецилин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в

Таблица 3 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной нескольких клетчаточных пространств

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда	Антибиотики 3 ряда
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	тигцецилин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в;

Состав микрофлоры не известен	цефалоспорины 1 поколения + фторхинолоны	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в + цефалоспорины	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в
-------------------------------	--	--	--

Таблица 4 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с травматическим остеомиелитом

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда	Антибиотики 3 ряда
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры не известен	цефатоксим 1 г 3 раза в день в/м	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в

Таблица 5 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда	Антибиотики 3 ряда
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры не известен	цефалотин 1 г 3 раза в день в/м, клиндамицин 0,6 г 2 раза в день в /м	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в

**Таблица 6 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с тяжелыми пневмониями**

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
Бактерии, производящие бета-лактамазы расширенного спектра действия <i>Enterobacteriaceae</i> МПК ≤ 64/4 мг/л	пиперациллин/тазобактам 16/2 г каждые 24 часа в/в	карбапенемы в/в + амикацин 15-20 мг/кг/сут 1 р/сут в/в тигециклин 0,05 г 2 р/сут
	меропенем 1 г каждые 6 часов в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут в/в имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут	
<i>Enterobacteriaceae</i> МПК > 64 мг/л и/или тяжелая инфекция	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в или имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут в/в	
<i>Acinetobacter spp.</i>	колистин 9 млн. ЕД стартовая доза, затем 4,5 млн. ЕД в/в + рифампицин 0,6 г 1 р в/в + колистин 2 млн. ЕД * 3 р/сут ингаляционно	
<b>MRSA</b>	ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в или линезолид 0,6 г 2 р/сут в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 р/сут в/в

**Таблица 7 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с абдоминальными инфекциями**

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
Бактерии, производящие бета- лактамазы расширенного спектра действия <i>Enterobacteriaceae</i> МПК ≤ 64/4 мг/л	пиперациллин/тазобактам 16/2 г каждые 24 часа в/в	карбапенемы в/в +амикацин 15-20 мг/кг/сут 1 р/сут в /в тигециклин 0,05 мг 2 р/сут
	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в или имипенем 1 г 3 р/сут в/в	



	тигеклицин 0,05 г 2 р/сут в/в	
	цефтазидим/тазобактам 1,5 г 3 р/сут в/в + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/тазобактам 2,5 г 3 р/сут в/в + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
<i>Enterobacteriaceae</i> МПК > 64 мг/л и/или тяжелая инфекция	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в или имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/тазобактам 1,5 г 3 р/сут + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/тазобактам 2,5 г 3 р/сут + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 р/сут в/в линезолид 0,6 г 2 р/сут в/в	тигеклицин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 р/сут в/в
<i>P. aeruginosa</i>	колистин 9 млн. ЕД стартовая доза, затем 4,5 млн. ЕД в/в + пиперацillin/тазобактам 4,5 г 4 р/сут, цефоперазон/тазобактам 2-4 г 2-3 р/сут, цефтазидим 2 г 3 р/сут цефепим 2 г 2-3 р/сут	карбапенемы, цефтазидим/тазобактам 2,5 г 3 р/сут, ципрофлоксацин 0,4 г 3 р/сут или левофлоксацин 0,5 г 2 р/сут, фосфомицин 4 г 3-4 р/сут комбинированной терапии
<i>Acinetobacter spp.</i>	цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2-3 р/сут+рифампицин 0,6 г 1 р в/в + рифампицин 0,6 г 1 р в/в + тигеклицин 0,05 мг 2 р/сут тигеклицин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 р/сут в/в+колистин 9 млн. ЕД стартовая доза, затем 4,5 млн. ЕД в/в	карбапенемы, фторхинолоны+аминогликозиды ампициллин/сульбактам 1,5 г 3-4 г/сут

Таблица 8 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с инфекциями мочевыводящих путей

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
Бактерии, производящие бета- лактамазы расширенного спектра действия <i>Enterobacteriaceae</i>	пиперацillin/тазобактам 16/2 г 1 р/сут в/в	карбапенемы в/в + амикацин 15-20 мг/кг/сут 1 р/сут в /в фосфомицин 4 г 4 р/сут в/в
	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в имипенем 1 г 3 р/сут в/в	

МПК $\leq$ 64/4 мг/л	тигециклин 0,05 г 2 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут в/в + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут + метронидазол 0,5 г 3 р/сут в/в	
<i>Enterobacteriaceae</i> МПК > 64 мг/л и/или тяжелая инфекция	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут в/в	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут в/в	

Таблица 9 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с инфекцией кровотока

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
Бактерии, производящие бета-лактамазы расширенного спектра действия <i>Enterobacteriaceae</i> МПК $\leq$ 64/4 мг/л	пиперациллин/тазобактам 16/2 г 1 р/сут в/в	карбапенемы в/в + амикацин 15-20 мг/кг/сут 1 р/сут в/в тигециклин 0,05 г 2 р/сут
	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут	
<i>Enterobacteriaceae</i> МПК > 64 мг/л и/или тяжелая инфекция	меропенем 1 г 4 р/сут в/в эртапенем 0,5 г 4 р/сут имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в или имипенем 1 г 3 р/сут в/в	
	цефталозон/тазобактам 1,5 г 3 р/сут	
	цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут	
<i>Acinetobacter spp.</i>	колистин 9 млн. ЕД стартовая доза, затем 4,5 млн. ЕД в/в+рифампицин 0,6 г 1 р в/в	
<i>MRSA</i>	ванкомицин 1 г 3 р/сут в/в линезолид 0,6 г 2 р/сут в/в	тигециклин 0,1 г в/в однократно, далее 0,05 г 2 раза в сутки в/в

## Литература

1. Bij A et al. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2090–2100;
2. Strateva T, Yordenov D. J Med Microbiol. 2009;58:1133–1148;
3. Akpaka PE et al. J Clin Microbiol. 2009;47:2670–2671; 5. Bush K. Crit Care. 2010;14:224
4. Rice LB. J Infect Dis . 2008 ; 197 : 1079 ;
5. Boucher HW, et al . Clin Infect Dis . 2009 ; 48 : 1 ;
6. Peterson, LR . Clin Infect Dis . 2009 ; 49 ( 6 ) : 992 – 3
7. Супотницкий, М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницкий // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4–44.
8. Туркутюков, В.Б. Молекулярно-генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам / В.Б. Туркутюков // Тихоокеан. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 28–31.
9. Mariani-Kurkdjian, P. Extended-spectrum beta-lactamase producing-enterobacteriaceae / P. Mariani-Kurkdjian, C. Doit, E. Bingen // Arch. Pediatr. – 2012 Nov. – Vol. 19, N 3. – P. 93–96.
10. Warnes, S.L. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health / S.L. Warnes, C.J. Highmore, C.W. Keevil // MBio. – 2012 Nov. – Vol. 3, N 6.
11. Leg ulcers: epidemiology and aetiology / S.V. Cornwall [et al.] // Br. J. Surg. – 1986. – Vol. 73, N 9. – P. 693–696.
12. Davey, M.E. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics / M.E. Davey, G.A. O'Toole // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2000. – Vol. 64, N 4. – P. 847–867.
13. Окулич ВК, Кабанова АА, Плотников ФВ. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии: монография. Витебск, РБ; 2017. 300 с. <http://elib.vsmu.by/handle/123/12846>
14. Magiorakos AP, et al. Clin Microb Infect 2012;18:268-281.
15. Тапальский Д.В., Распространенность *Klebsiella pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособность/ Д.В. Тапальский, Д.Р. Петренёв//Клиническая микробиология и антимикробная терапия.- 2012. – т.19, №2
16. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов,

Методические рекомендации М.В. Эйдельштейном клиническая микробиология и антимикробная терапия т3, №2 с 183-189.

17. Земко В.Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара/ В.Ю. Земко, В.К. Окулич, А.М. Дзядзько /Трансплантология. 2018; 10

(4): <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-4>

18. Горбич Ю.Л. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике/ Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова// Медицинские новости. -2011.- №5-с.31-39

19.Тапальский Д.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции/ Д.В. Тапальский, В.А. Осипов, С.В. Жаворонок/ с.10-15

20. «Ранняя диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелыми пневмониями вирусно-бактериальной этиологии» (Постановление № 83 от 3.07.2016)

21. Tumbarello M, Bassetti M et al. Antimicrob Agents Chemother Jul 2011;55:3485–3490

22. Tumbarello M et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014 ;58(6):3514-20.

23. The role of carbapenems in the hospital. Matteo Bassetti, MD, PhD. Infectious Diseases Division Santa Maria Misericordia University Hospital Udine, Italy, 2014

24. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/arhai/pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/pdf)].

25. DiNubile MF, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intraabdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:443-449

26. Cao B, Wang H, San H, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Inf 2004;57(2):112-8

27. Goldstein E, Citron DM, Peraino V, et al. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53(12):5122-26
28. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. et al. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29: Aug 31
29. The role of carbapenems in the hospital. Matteo Bassetti, MD, PhD. Infectious Diseases Division Santa Maria Misericordia University Hospital Udine, Italy, 2014
30. Bulik and Nicolau. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3002-3004 2. Hong et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(5):2147-2153
31. Hong et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(5):2147-2153  
Tumbarello M et al. *CHEST* 2013; 144(6):1768–1775
32. Tumbarello et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1987–1994.
33. Durante-Mangoni E, Bassetti M et al *Clin Infect Dis* 2013;57:349–58
34. Daikos GL et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58: 2322
35. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации. Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян, Москва, 2019
36. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации РОХ, РАСХИ, ФАР, АКХиМ, МАХМАХ, Москва, 2011 м.: Боргес, 2011. – 100 с.
37. Studd RC, et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1763
38. Solomkin JS, et al. *Clin Infect Dis.* 2003;37:997-1005.
39. Babinchak T, et al. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S354-S367
40. Farthmann EH, Schöffel U. *Infection.* 1998;26:329-334
41. Laroche M, Harding G. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:542-550.
42. Barie PS. *J Chemother.* 1999;11:464-477.
43. Белоцерковский Б.З. к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 2016

44. Shorr AF, et al. Crit Care Med 2011;39:46–51; 3. Davey P, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;4; Art. No.: CD003543
45. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit. Care Med. 2017; 43:304–377
46. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации.
47. Pakyz AL et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1983–1986.
48. EUCAST. Clinical breakpoints for bacteria, 2019

Учебное издание

**Булавкин** Валерий Павлович, **Окулич** Виталий Константинович,  
**Земко** Виктория Юрьевна

## **РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИИ И РЕАНИМАЦИИ**

### **Методические рекомендации**

Редактор В.П. Булавкин  
Технический редактор И.А. Борисов  
Компьютерная верстка В.Ю. Земко  
Корректор В.К. Окулич

Подписано в печать \_\_\_\_\_. Формат бумаги 64×84 1/16  
Бумага типографская №2. Гарнитура \_\_\_\_\_ усл. печ. л. \_\_\_\_\_  
Уч.-изд.л. \_\_\_\_\_ Тираж \_\_\_\_\_ Заказ № \_\_\_\_\_  
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный  
медицинский университет»  
ЛП №02330/453 от 30.12.2013  
пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск